

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-140949  
(43)Date of publication of application : 04.11.1981

(51)Int.Cl.

C07C 57/03  
C07C 51/347  
// A61K 31/19

(21)Application number : 55-044558  
(22)Date of filing : 07.04.1980

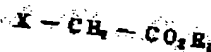
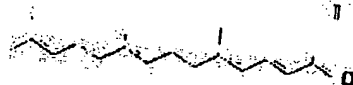
(71)Applicant : EISAI CO LTD  
(72)Inventor : YAMATSU TAKUMI  
INAI YUICHI  
ABE SHINYA  
SUZUKI TAKESHI  
SUZUKI YOSHIKAZU  
TAGAYA OSAMU  
SUZUKI KOICHI  
ABE KOICHI  
YAMADA KOJI

(54) 3,7,11,15-TETRAMETHYL-2,4,6,10,14-HEXADECAPENTAENIC ACID

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 3,7,11,15-Tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenic acid of formula I and its salts.  
USE: Anticancer agent: they show anticancer activity with no problem of hypervitaminosis in A and toxicity, thus being used to prevent and treat cancers and precancers, treatment of dermatopathy accompanied by infection such as acne or psoriasis and of inflammatory, allergic dermatopathies and mucosal diseases caused by degenerative or heteroplastic change. The dose is 40mgW4g/adult/day.

PREPARATION: For example, a compound of formula II is made to react with the Wittig reagent derived from another compound of formula III (X is halogen; R<sub>1</sub> is lower alkyl) to form a compound of formula IV, which is hydrolyzed in the presence of a base such as potassium hydroxide to give the compound of formula I and its salt. As the Wittig reagent, is used a phosphorus compound resulting from reaction between a compound of formula III and alkyl phosphite.



LEGAL

[Date of request for examination]

[Date of the examiner's decision of rejection]

[Kind of proposal of application other than the examination decision of rejection or application for registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

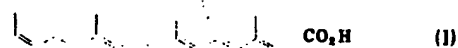
[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

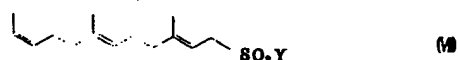


〔式中、 $R_1$ は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得、この化合物を塩基の存在下に加水分解することを特徴とする一般式(I)



で表わされる化合物およびその塩の製造法

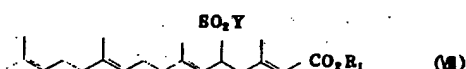
(4) 一般式(III)



〔式中、Yは低級アルキル基またはアリール基を示す。〕で表わされる化合物と一般式(IV)



〔式中、Xはハロゲン原子、 $R_1$ は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物を反応させて一般式(V)



〔式中、Y、 $R_1$ は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得、この化合物を塩基の存在下に脱

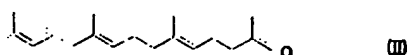
6, 8-ノナテトラエノエートなどのレチノイドが抗癌作用を有することは、ボラグ(W. Bollag)等の[ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・キャンサー(Europ. J. Cancer)第10巻第731頁(1974)]に記載されている。しかし上記レチノイド系化合物は毒性が強く、投与によりビタミンA過剰症をひき起こす点に問題がある。

本発明の前記一般式(I)の化合物は、抗癌作用を示し、ビタミンA過剰症の問題がなく、他の毒性も低い化合物である。

本発明化合物は次に示す方法により合成することができる。

#### 方法A

1) 一般式(II)



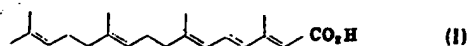
で表わされる化合物と一般式(III)



〔式中、Xはハロゲン原子、 $R_1$ は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイ

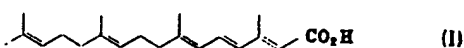
特開昭56-140949(2)

スルフィン酸および加水分解することを特徴とする一般式(I)



で表わされる化合物およびその塩の製造法

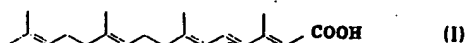
(5) 一般式(II)



で表わされる化合物またはその塩からなる抗癌剤

#### 3. 発明の詳細な説明

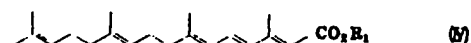
本発明は次の一般式(II)



で表わされる新規化合物3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸およびその塩、製造法、それからなる抗癌剤に関するものである。

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4,

テヒ試薬を反応させて一般式(III)



〔式中、 $R_1$ は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

ロ) 一般式(III)の化合物を塩基の存在下に加水分解して一般式(I)の化合物を得ることができる。

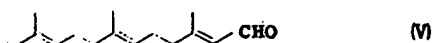
上記イ)の工程の一般式(II)の化合物から導かれるウイテヒ試薬としては、一般式(III)の化合物にトリフェニルホスフィン、フェニルジアルコキシホスフィン、トリアルキルホスファイトなどを反応させて得られる錯化合物があげられる。この試薬の調製およびこの試薬を用いたウイテヒ反応は常法、例えば、ワッドワース(Wadsworth)等の方法[ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)第83巻1733頁(1961)]、グリーンワルド(Greenwald)等の方法[ジャーナル・オブ・ジ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)第28巻1128頁(1963)]、ボナー

(Horner)等の方法〔ベリヒテ(Ber.)第95巻581頁(1962)〕などにより行なうことができる。

また、上記ロ)の工程において、加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどカルボン酸エステルの加水分解に通常用いられる塩基を用いて行なうことができる。

#### 方法B

##### イ) 一般式(V)



で表わされる化合物と一般式(VI)



〔式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウィッティヒ試薬を反応させて一般式(VII)の化合物を得；

ロ) 一般式(VI)の化合物を塩基の存在下に加水分解して一般式(VII)の化合物を得ることができる。

上記イ)、ロ)の工程は方法Aと同様に行なうこと

で行なわれる。

上記ロ)の工程は前記方法Aのロ)の工程と同様に行なうことができる。

上記一般式(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)における置換基の具体例としては、Xは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；R<sub>1</sub>はメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基；Yはメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基またはフェニル基、p-トリール基などのアリール基があげられる。一般式(VII)の化合物の塩としてナトリウム塩、カリウム塩などがあげられる。

次に本発明化合物の薬理試験、毒性試験を示す。

#### 薬理試験(抗癌作用)

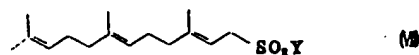
##### イ) 実験方法

60日令のICRマウス(雌)の頸背部を剃毛(5cm)する。7、12-ジメチルベンゾ[2]-アントラセンをアセトンに溶解して75mg/100mlとし、これを60日令と75日令に0.2ml/マウス塗布した。さらにクロトンオイルをアセトンに溶解して250mg/100mlとし、これを0.2ml/

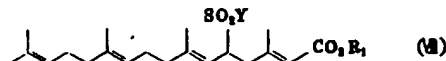
ができる。

#### 方法C

##### 1) 一般式(X)



〔式中、Yは低級アルキル基またはアリール基を示す。〕で表わされる化合物と一般式(X)の化合物を反応させて一般式(XI)



〔式中、R<sub>1</sub>、Yは前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

ロ) 一般式(XI)の化合物を塩基の存在下に脱スルフィン酸および加水分解して一般式(II)の化合物を得ることができる。

上記イ)の工程は塩基存在下で行なう。塩基としては、n-ブチルリチウム、フェニルリチウムなどがあげられる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。反応は通常室温以下

マウス、週2回治療実験の開始まで塗布した。マウス一匹あたり3~7個(各直径3~8mm、総直径30~60mm)のバビローマが発現した時点で治療実験を開始した。

被験化合物を落花生油に溶解して20mg/mlに調製し、経口投与した。14日間に10回(1回/日)投与し、14日目にバビローマの直径を測定し、各マウスにおける総直径を求めた。

##### ロ) 被験化合物

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸(本発明化合物)

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエート(対照化合物)

##### ハ) 実験結果

表 1

| 被験化合物                | マウス<br>匹 数 | パピローマ 総直径/マウス |           |          |
|----------------------|------------|---------------|-----------|----------|
|                      |            | 平均値(0日目)      | 平均値(14日目) | 増 減 率    |
| 落花生油のみ               | 3          | 3 3.9 mm      | 3 9.7 mm  | +1 7.1 % |
| 本発明化合物<br>200mg/kg/日 | 5          | 3 7.5 mm      | 2 1.3 mm  | -4 3.2 % |
| 対照化合物<br>40mg/kg/日   | 3          | 5 8.1 mm      | 3 2.7 mm  | -4 3.7 % |

上記表に示すように、本発明化合物はパピローマに対し有効である。

#### 毒性試験

##### 1) 実験方法

ICR系マウス(雌)各群6匹に被験化合物(本発明化合物は40mg/kg/日, 200mg/kg/日, 400mg/kg/日の投与量, 対照化合物は40mg/kg/日, 200mg/kg/日の投与量)を14日間連続投与し, 体重変化, 死亡, その他を観察した。

##### ロ) 被験化合物

前記の薬理試験と同じ化合物

##### ハ) 実験結果

##### ○ 体重

次の表2に示す。

表 2

| 被験化合物 投与量<br>mg/Kg/日 |       | 平均 体 重 g |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                      |       | 0        | 2     | 4     | 6     | 8     | 10    | 12    | 14日   |
| 無 投 与                |       | 2 0.5    | 2 2.3 | 2 2.1 | 2 2.1 | 2 2.0 | 2 2.3 | 2 3.0 | 2 3.6 |
| 本発明化合物               | 4 0   | 2 0.9    | 2 2.4 | 2 2.2 | 2 2.6 | 2 3.1 | 2 3.0 | 2 2.6 | 2 4.0 |
|                      | 2 0 0 | 2 1.4    | 2 1.7 | 2 0.0 | 2 1.9 | 2 2.8 | 2 2.9 | 2 3.3 | 2 4.1 |
|                      | 4 0 0 | 2 5.4    | 2 6.5 | 2 8.0 | 2 6.4 | 2 6.3 | 2 6.6 | 2 6.3 | 2 7.0 |
| 対照化合物                | 4 0   | 2 1.2    | 2 1.8 | 2 0.7 | 2 0.5 | 1 9.6 | 1 8.8 | 1 7.3 | 1 5.6 |
|                      | 2 0 0 | 2 1.5    | 1 8.9 | 1 5.0 | 1 3.3 | 1 1.5 | —     | —     | —     |
| (死亡)                 |       |          |       |       |       |       |       |       |       |

## ○死亡

対照化合物200mg/Kg/日投与群で8日目までに全例死亡、本発明化合物投与群では死亡例なし。

## ○脱毛

対照化合物200mg/Kg/日投与群で6日目までに全例で脱毛が認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかった。

## ○チアノーゼ

対照化合物200mg/Kg/日投与群で、7日目までに全例でチアノーゼが認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかった。

この毒性試験の項の中で、脱毛、体重はビタミンA過剰症の指標として知られているが、対照化合物投与群では脱毛、体重減少が著しくビタミンA過剰症が惹起されていると考えられる。これに対し本発明化合物投与群では、そういった問題は認められない。

以上の薬理試験および毒性試験の結果より、本発明化合物は、安全性が高く、抗癌剤として有用

な化合物といえる。本発明化合物は、癌および癌症状の予防、治療の他、疼痛、乾癬などの角質化を伴う皮膚疾患、炎症性およびアレルギー性の皮膚疾患の治療に用いることができる。また、本発明化合物は炎症、変性あるいは異形成的变化による粘膜疾患の治療にも用いることができる。

本発明化合物を抗癌剤として用いる場合、散剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤などとして経口的に、また、軟膏、坐剤、注射剤などとして非経口的に投与される。投与量は成人1日当り、通常40mg～4gである。ただし、外用剤として用いる場合は、症状の程度により投与量を増減する。上記、本発明化合物の製剤は、通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。

次に実施例を示し、本発明を更に詳しく説明する。

## 実施例1

5.5gナトリウムヘイドライド(油性)5.0gと $\alpha$ -ヘキサン60mlの懸濁液にトリエチルホスホノアセテート28.6gを加えた。この溶液を加

熱還流し、攪拌下に6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-3, 5, 9, 13-テトラエン-2-オン2.0gを滴下した。30分後、反応液を氷水200mlに注ぎ、ヘキサン500mlを加えて抽出した。n-ヘキサン層をメタノール—水(2:1)混合液100mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル1.8gを得た。

水酸化カリウム3.9gをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、これに上記の3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル1.0gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質9.0gを得た。これをn-ヘキサン50mlに溶解し、-20℃にて結晶化して、3, 7, 11,

2, 6, 10-トリメチル-1, 5, 9-ウンデカトリエン-1-オール1.0gを加えた。1時間後、反応液を氷水50mlに注ぎ、n-ヘキサン層を分離した。n-ヘキサン層をメタノール—水(2:1)混合液50mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル1.45gを得た。

上記エチルエステル1.0gを実施例1と同様に加水分解し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸3.5gを黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペクトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

#### 実施例3

1-ペラトリールスルホニル-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン1.0gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、-50

15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸4.0gを淡黄色針状結晶として得た。

融点: 78.4℃

質量スペクトル(m/e): 302(M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル(cm<sup>-1</sup>, KBr打錠):

3450, 2900, 1680, 1595

NMRスペクトル(δ, CDCl<sub>3</sub>): 1.61(6H,

s), 1.68(3H, s), 1.86(3H, s),

1.92~2.24(8H, b), 2.35(3H, s),

5.10(2H, b), 5.76(1H, bs), 5.98

(1H, d, J=11Hz), 6.20(1H, d,

J=15Hz), 6.90(1H, dd, J=11Hz,

15Hz), 11.63(1H, b)

紫外線吸収スペクトル: λ<sub>max</sub><sup>メタノール</sup> 304nm

#### 実施例2

ナトリウムエトキシド4.8gとn-ヘキサン100mlの懸濁液にジエチル-3-エトキシカルボニル-2-メチル-2-プロペニルホスフォナイト1.8gを加えた。この溶液に、室温、攪拌下、

℃に冷却した。この溶液に、攪拌、窒素気流下、15g n-ブチルリチウム—n-ヘキサン溶液18.5mlを-50℃を保ちながら滴下した。次いで、3-メチル-4-ブロム-2-ブテン酸エチル5.7gのテトラヒドロフラン溶液300mlを滴下した。30分後、10g塩化アンモニウム水溶液100mlを加え、室温に戻し、n-ヘキサン200mlで2回抽出した。n-ヘキサン層を氷100mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-5-ペラトリールスルホニル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル1.3gを得た。

水酸化カリウム4.6gをイソプロピルアルコール50mlに溶解し、これに上記エチルエステル1.0gを加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エチルエーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質6gを得た。これをn-ヘキサン30mlに



昭和56年7月6日

溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて結晶化して、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 1.8 g を淡黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペクトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

## 実施例4

## 鋭 剤

|   |      |
|---|------|
| 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 | 50 g |
| 無水ケイ酸   | 30 g |
| 結晶セルローズ   | 50 g |
| コーンスターチ   | 36 g |
| ヒドロキシプロピルセルローズ                                  | 10 g |
| ステアリン酸マグネシウム                                    | 4 g  |

上記処方方で常法により鋭剤(1錠 180 mg)とした。

特許庁長官 島 田 春 樹 殿

## 1. 事件の表示

昭和55年特許願第44558号

## 2. 発明の名称

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

名 称 (021) エーザイ株式会社

代表者 内 藤 祐 司



-1-

## 4. 補正命令の日付 自 発

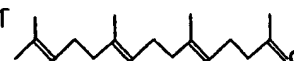
## 5. 補正により増加する発明の数 0

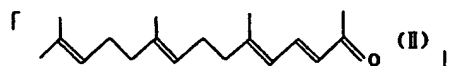
## 6. 補正の対象

「明細書の発明の詳細な説明の欄」

## 7. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第15行目(下から第5行目)

の  (II) を次の如く訂正する。



(2) 明細書第9頁第9行目の「P-トリール」

を次の如く訂正する。

「バラートリル」

(3) 明細書第16頁第1～3行目の「6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-3, 5, 9, 13-

テトラエン-2-オン」を次の如く訂正する。

「6, 10, 14-トリメチル-3, 5, 9, 13-ペンタデカテトラエン-2-オン」

(4) 明細書第18頁第1～2行目の「2, 6, 10-トリメチル-1, 5, 9-ウンデカトリエン-1-オール」を次の如く訂正する。

「3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン-1-オール」

(5) 明細書第18頁第18行目(下から第3行目)の「バラトリール」を次の如く訂正する。

「バラートリル」

(6) 明細書第19頁第4～5行目の「3-メチル-4-ブロム-2-ブテン酸エチル」を次の如く訂正する。

「4-ブロム-3-メチル-2-ブテン酸エチルエステル」

(7) 明細書第19頁第10～12行目の「3, 7, 11, 15-テトラメチル-5-バラトリールスルホニル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸エチルエステル」を次の

特開昭56-140949(8)

如く訂正する。

「3, 7, 11, 15-テトラメチル-5-ペラ  
ートリルスルホニル-2, 6, 10, 14-ヘキ  
サデカテトラエン酸エチルエステル」

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**